

発生部位に基づいたMSS (Microsatellite stable) 型大腸癌の臨床病理学的及び分子病理学的特徴の解析

著者	橋 弥生
号	86
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3551号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00123232

氏 名	たかはし やよい 高橋 弥生
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 28 年 9 月 26 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	発生部位に基づいた MSS (Microsatellite stable) 型大腸癌の 臨床病理学的及び分子病理学的特徴の解析
論文審査委員	教授 海野 倫明 教授 今谷 晃 教授 鈴木 貴

論 文 内 容 要 旨

大腸癌の分子病型は MSS (microsatellite stable) 型と MSI (Microsatellite instability) 型に大別され、両者の発癌機序は排他的関係にあるとされている。一方で大腸癌の発癌機序と発生部位との関係も指摘されており、実際 MSI 型は右側大腸に好発することがよく知られている。MSS 型大腸癌は左側のみならず右側にも発生し、MSI 型のような部位による差異は明らかにされていない。発生部位によって大腸癌の発癌機序が異なるのであれば、その違いに基づいた大腸癌の診断・治療が今後提案される可能性もある。MSS 型癌における左側癌と右側癌の分子機序の違いを明らかにすることは、大腸癌の基礎的理解に貢献するばかりではなく、大腸癌の診断・治療にも核心的な影響を与える可能性もある。本研究は腺管分離法を用い、大腸癌 92 例のうち MSS 型を呈した 71 例 (左側癌 56 例, 右側癌 15 例) について変異解析 (*TP53*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*), DNA メチル化解析 (高メチル化状態, 中メチル化状態, 低メチル化状態に分類), CNA (Copy Number Alteration) (gain, loss に大別し後者は LOH と copy-neutral LOH に分類) 解析を行い、発生部位による分子異常の特徴について検討した。加えて CNA については CNA を示した各染色体上の DNA の長さの総和についても算出した。変異解析では右側 MSS 型癌に *KRAS* 変異の頻度が高く、左側 MSS 型癌に *TP53* 変異の頻度が高かった。DNA メチル化解析では両群間とも中から低メチル化状態が多かった。CNA 解析では MSS 型左側癌では、MSS 型右側癌と比較して gain が多数の染色体に高頻度に生じていた。また、発生部位により CNA の出現頻度に差がみられた遺伝子座があり、MSS 型左側癌では 9q, 10q, 12q の gain が有意に高く、MSS 型右側癌では 3p, 16p の copy-neutral LOH が有意に高かった。CNA 領域の DNA サイズ (bp) の総和では、gain, LOH および copy-neutral LOH を合わせた overall は、MSS 型左側癌で有意に大きかった。特に gain の総和が、MSS 型左側癌で有意に大きかった。Loss については左右差を認めなかった。MSS 型癌では発生部位により異なる分子異常を認め、両群間の腫瘍発生の機序が異なることが示唆された。本研究は発生部位に基づいた大腸癌の分子病型の違いを明らかにし、大腸癌の腫瘍発生の理解をより深めるものと考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 発生部位に基づいた MSS (microsatellite stable) 型大腸癌の臨床病理学的及び分子病理学的特徴の解析

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 消化器外科学 分野

学籍番号 B2MD5013 氏名 高橋 弥生

近年、大腸癌では発癌機序の解明が進み、大腸癌の分子病型は MSS (microsatellite stable) 型と MSI (microsatellite instability) 型に大別される。一方で、発癌機序と発生部位との関係も指摘されており、左側と右側に発生する大腸癌は分子異常が異なることが報告されている。しかしながら、MSS 型と MSI 型を区別し、大腸癌の主要な分子病型である MSS 型癌のみを対象として発生部位別の臨床病理学的特徴や分子病理学的特徴の差異について論じた研究はない。本研究は発生部位に基づき MSS 型大腸癌の臨床病理学的、分子病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

岩手医科大学付属病院で外科的切除された大腸癌手術検体 92 例を用い、腺管分離法による純粋な癌腺管のみを使用し PCR-MSI 解析を行い MSS 型を呈した 71 例（左側癌 56 例、右側癌 15 例）を対象とした。変異解析 (*TP53*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*)、DNA メチル化解析（高メチル化状態、中等度メチル化状態、低メチル化状態に分類）、CNA (copy number alteration) 解析 (gain, LOH (loss of heterozygosity), copy-neutral LOH に分類) を行い、発生部位による臨床病理学的特徴及び分子異常の特徴について検討した。

結果は、臨床病理学的に MSS 型右側癌が MSS 型左側癌より罹患年齢が高かった ($P = 0.01$)。MSS 型右側癌は左側癌よりも女性の割合が高い傾向を認めたが有意な差はみられなかった。組織型、リンパ管・静脈侵襲の程度、病期は両群間に差を認めなかった。変異解析では、MSS 型左側癌には *TP53* 変異、MSS 型右側癌には *KRAS* 変異が高頻度に認められた ($P = 0.006$, $P = 0.001$)。DNA メチル化状態は発生部位に関わらず中等度から低メチル化状態が多かった。CNA 解析では MSS 型左側癌では gain が多数の染色体に高頻度に生じていた。また、CNA の出現頻度に差がみられた遺伝子座は左右で異なっており、MSS 型左側癌では 9q、10q、12q の gain が有意に高く ($P = 0.04$, $P = 0.03$, $P = 0.03$)、MSS 型右側癌では 3p、16p の copy-neutral LOH が有意に高かった ($P = 0.01$, $P = 0.04$)。CNA 領域の DNA サイズの総和では、MSS 型左側癌では染色体の異常 (overall, gain) がより多く蓄積していた ($P = 0.03$, $P = 0.02$)。

本研究により、右側発生と左側発生の MSS 型大腸癌は組織学的な観点では大きな差異はないが、分子異常の観点では異なるものであることが明らかにされ、両群間の腫瘍発生の機序が異なることが示唆された。

本研究はこれまで明らかにされていなかった MSS 型大腸癌の発生部位に基づいた分子異常の違いを明らかにし、大腸癌の腫瘍発生の理解を深めるだけでなく今後の大腸癌の診断や治療に核心的な影響を与える可能性を見出しており、学位に値すると思われる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。